

**KURZFRISTIGE UND JAHRESZEITLICHE
EINFLÜSSE AUF DIE VIGILANZ BEI EEG-
UNTERSUCHUNGEN**

Jürgen Spier

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554601_0068

Aus dem EEG - Laboratorium
(Leiter: Prof. Dr. J. KUGLER)
der Neurologischen Klinik (Dir.: Prof. Dr. A. SCHRADER)

KURZFRISTIGE UND JAHRESZEITLICHE EINFLÜSSE
AUF DIE VIGILANZ BEI EEG - UNTERSUCHUNGEN



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen Spier
aus Traben-Trarbach/Mosel
München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München



I. Berichterstatter: Prof. Dr. Johann Kugler
II. Berichterstatter: Prof. Dr. Adolf Schrader
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.1973

Meinen Eltern

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. Problem	1
II. Methode	3
III. Material	8
IV. Resultate	9
V. Diskussion	29
VI. Zusammenfassung	32
Literaturverzeichnis	33
Lebenslauf	

I. PROBLEM

Das Registrieren der elektroencephalographischen Kurve ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung der Aufmerksamkeitslage und ihrer Schwankungen. Man kann sich dieses Verfahrens bedienen, um die sedierenden Nebenwirkungen von Medikamenten zu bestimmen, oder auch die ängstliche Erwartung mit vermehrter Aufmerksamkeitsspannung in bestimmten Belastungssituationen zu prüfen. In der Regel wird dabei so vorgegangen, daß man nach den Hirnstromkurven die den Vigilanzstadien zugeordneten Kurvenmuster in gewissen Zeitabständen visuell bestimmt, in Zahlenwerte umsetzt und in graphischen Verlaufsdarstellungen zeichnet.

Ein ausreichendes Erfassen der Vigilanzstadien gelingt in der Regel nur, wenn die Hirnstromkurve der untersuchten Person bei geschlossenen Augen registriert werden kann, wenn also psychoexperimentelle Testuntersuchungen nicht zum Öffnen der Augen zwingen. Dabei ist überdies zu bedenken, daß die elektroencephalographische Untersuchung unter den üblichen Routinebedingungen nicht beliebig ausgedehnt werden kann, da die Untersuchung gewöhnlich im Laboratorium im Liegen mit Elektroden erfolgt, die mit Gummihauben an der Kopfhaut befestigt werden. Sowohl die Kopfhaut, als auch der Druck der Elektroden, führen bei länger dauernden Ableitungen zu unangenehmen Spannungszuständen. Auch die erzwungene ruhige Körperhaltung beim Registrieren im Liegen bewirkt an der Auflagestelle des Nackens oder Hinterhauptes auf einem Kissen oder einer Nackenrolle nach längerer Ableitung schmerzhaft Spannungszustände. Diese Nachteile können verringert werden, wenn Klebeelektroden benützt werden und wenn man sich telemetrischer Systeme bedient, die eine freie Beweglichkeit gestatten.

Selbst nach Verringern dieser technischen Fehlerquellen ist aber das Ausgangsverhalten der untersuchten Personen von großer Bedeutung. Es ist bekannt, daß die Ergebnisse von Erstuntersuchungen mit denen von nachfolgenden Untersuchungen nicht direkt verglichen werden können. Personen, die mit der Untersuchung nicht vertraut sind, zeigen bei Erstableitungen gewöhnlich eine stärkere ängstliche Erwartungsspannung, die die Ergebnisse verfälscht. Dieses Phänomen spielt insbesondere bei den Nachtschlafuntersuchungen eine Rolle und ist in der Literatur als "Effekt der ersten Nacht" bekannt. Dieser Effekt beruht auf der ungewöhnlichen Situation im Laboratorium, an die sich die untersuchte Person erst gewöhnen muß. Daher setzen Vergleiche, mit denen der Einfluß be-

stimmter Situationen oder die Wirkung sedierender Medikamente geprüft werden soll, eine sorgfältige Analyse des Ausgangsverhaltens der einzelnen Versuchspersonen und der möglichen Gewöhnungsvorgänge voraus.

Wir haben eine Versuchssituation gewählt, bei der gesunden Versuchspersonen in einem einfachen Blindversuch ein Medikament gegeben wurde, dessen sedierende Wirkung inzwischen aus weiteren Untersuchungen bekannt ist. Die elektroencephalographischen Kurven dieser Untersuchungen wurden mit denen nach Gabe von Placebo verglichen. Es lag dabei zwischen den einzelnen Untersuchungen ein verhältnismäßig großer zeitlicher Abstand von etwa 4 - 5 Monaten, in dem sich das Ausgangsverhalten der einzelnen Personen merklich geändert hatte.

Deshalb wurde untersucht, ob neben kurzfristig auftretenden auch jahreszeitlich bedingte Einflüsse eine Änderung der Vigilanz hervorrufen. Die Vergleiche der Untersuchungsergebnisse sollen zeigen, in welchem Ausmaß geänderte Umweltsituationen und geändertes Ausgangsverhalten die Ergebnisse beeinflussen und welche Gefahr der Fehlinterpretation sich daraus ergibt.

Unter Vigilanz verstehen wir den Zustand der Wachheit (lat. *vigilia* = Nachtwache) mit erhaltener Reaktion auf Umweltreize, in der wechselnde körperliche bzw. muskuläre Entspannung bestehen kann und die einfache Beobachtung keine genaue Bestimmung der psychischen Spannung oder Entspannung gestattet. Die unterschiedlichen Stadien der Vigilanz ergeben sich aus Beobachtungen von Vigilanztests und den EEG-Analysen. Bei abnehmender Aufmerksamkeitsspannung erfolgt aus den Stadien reduzierter Vigilanz (A_1 , A_2) ein gleitender Übergang in Einschlaf- oder Schläfrigkeitsstadien (B).

Im weiteren Text sprechen wir der Einfachheit halber von Vigilanzänderungen oder Vigilanzschwankungen, um jedes Abweichen vom normalen Spannungszustand des Ausgangsverhaltens (A_0 = Wachheit) zu kennzeichnen. Ob dieses Abweichen nur bis zur verringerten Aufmerksamkeitsspannung oder bereits zum Übergang in Schlaf führte, ist damit noch nicht bestimmt. Für die Verlaufsdarstellung wird in der modernen Literatur häufig die Bezeichnung "Hypnogramm" gewählt, auch wenn nur ein Übergang in Stadien reduzierter Vigilanz ohne Schlaf erfolgte und man korrekterweise von "Vigilogramm" sprechen müßte.

II. METHODE

Zum Bestimmen der Häufigkeit von Vigilanzstadien wurden alle EEG-Kurven des EEG-Laboratoriums der Neurologischen Universitätsklinik München aus dem Jahr 1972 auf den Bestand unveränderter Wachheit oder eingetretener Vigilanzminderung und eingetretener Schlafstadien geprüft.

Die EEG-Ableitungen eines jeden einzelnen Patienten sind in einem Befund mit kurzer Vorgeschichte festgelegt. Diese wurden auf Vigilanzschwankungen hin durchgesehen. In einem Ableitungskalender wurde an jedem einzelnen Tag die Anzahl der erfolgten Ableitungen und der EEG-Kurven mit Vigilanzschwankungen eingetragen.

Nach den EEG-Beurteilungen wurde in 4 Stadien eingeteilt:

Stadium A: "Vigilanzwechsel" - Ermüdungsstadium

Stadium B: flüchtige Schläfrigkeit; kleine und hohe Vertexwellen

Stadium C: leichter Schlaf; Auftreten von K-Komplexen

Stadium D: mittlerer Schlaf

Die Häufigkeitsverteilung dieser Stadien wurde mit den Wetterphasen des Wetteramtes München verglichen. Dadurch sollten die Einflüsse einzelner, das Wetter bestimmender Faktoren abgegrenzt werden. (s. Abb. 1)

Wir bedienen uns dabei der Unterteilung in einfache Faktoren wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftdruck und Sonnenscheindauer.

Diese retrospektive Auswertung des vorhandenen Kurvenmaterials wurde ergänzt durch eigene langfristige Vergleiche an einzelnen gesunden Versuchspersonen, die nach dem Registrieren von Ruheperioden außerdem, zum Prüfen ihrer besonderen EEG-Veränderungen im Schlaf, eine Injektion eines sedierenden Psychopharmakons (DOXEPIN) und später ein Placebo erhalten haben.

Bei allen Versuchen wurde in einem faradisch abgeschirmten Raum in der Zeit vom 18.6.1969 bis 14.7.1969 und später vom 12.12.1969 bis 26.1.1970 zwischen 18.00 Uhr und 20.30 Uhr abgeleitet. Vier Versuchspersonen wurden in halbbliegender Position in einem bequemen Liegestuhl zu körperlicher und geistiger Entspannung angehalten.

München - Riem

Juli 1972

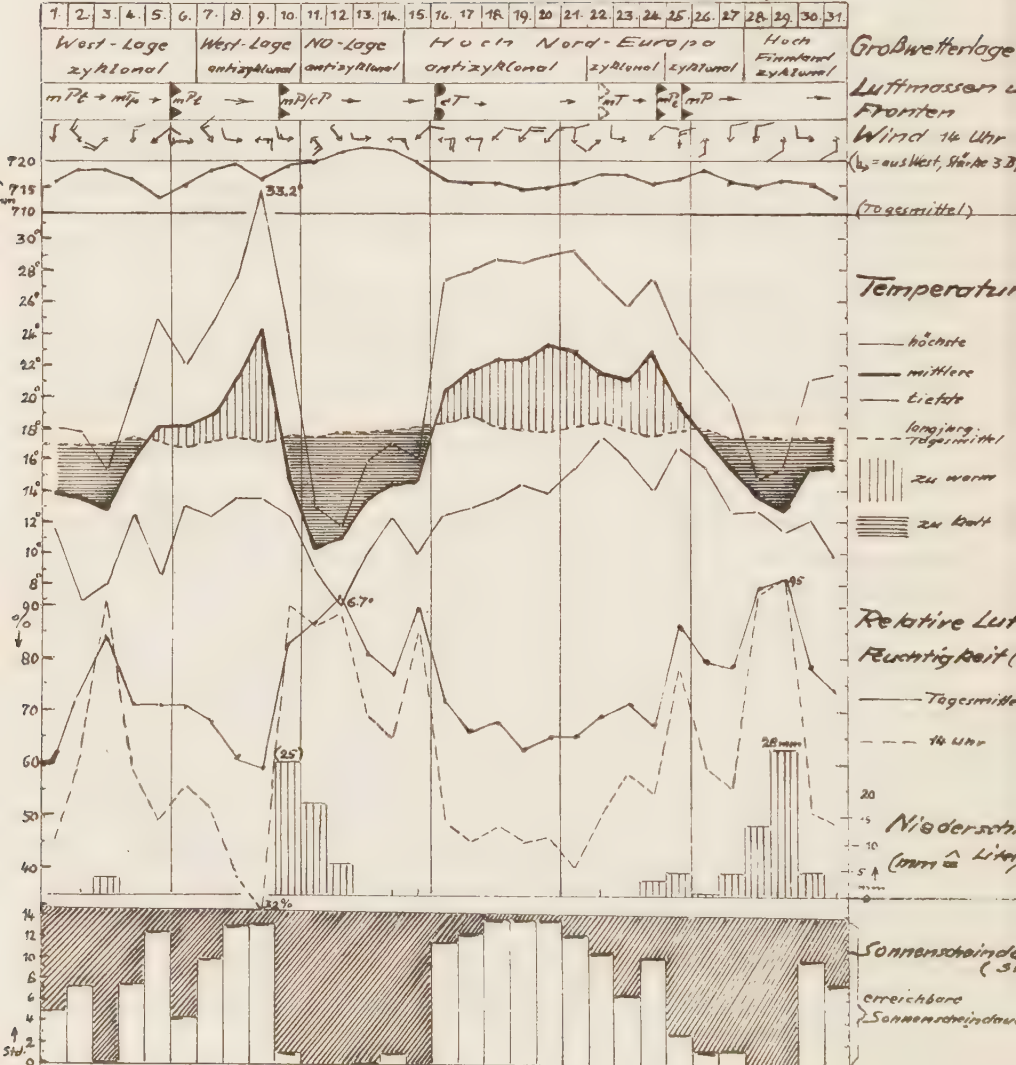


Abb. 1
Klimatabelle

Zu den Routineuntersuchungen wurden EEG-Geräte der Firmen Hellige, Schwarzer und Siemens verwendet. Die Ableitung bei den gesunden Versuchspersonen erfolgte mit dem EEG-Gerät der Firma Schwarzer. Registriert wurde bei diesen bipolar in den paramedianen Längsreihen. Als Elektroden wurden Klebeelektroden benutzt, die den Vorteil haben, wenig Artefakte zu verursachen und einen niedrigen Elektrodenwiderstand zu besitzen. Mit einem Klebeelektrodenpaar, das an den äußeren Lidwinkeln der Probanden mit Heftpflaster befestigt wurde, konnten die Augenbewegungen mitregistriert werden. Gleichzeitig wurde das EKG von der oberen Extremität abgeleitet und die Atemfrequenz gemessen. Mit Hilfe eines Mikrovibrationsmessers der Firma Philips, der mit einer unteren Extremität in Berührung stand, konnten Massenbewegungen und Myokloni aufgezeichnet werden und synchron mitgeschrieben werden. Sowohl vor Beginn der Ableitung, als auch zum Schluß wurden Fragen nach dem subjektiven Empfinden gestellt. Beschwerden und Verhaltensstörungen während der Ableitung wurden registriert. Die Überprüfung des Blutdrucks erfolgte unmittelbar nach den Injektionen, sowie zu Beginn und am Schluß der Ableitung.

Die Versuche an den gesunden Versuchspersonen gliederten sich in:

1. Vorbereitung: Elektroden kleben, Blutdruck und Puls messen, Fragen nach subjektivem Befinden.
2. 10 Minuten normale EEG-Ableitung.
3. i. m. Injektion von DOXEPIN oder Placebogabe per os, anschließend 60 Minuten Ableitung.
4. Blutdruck- und Pulsmessung, Fragen zum subjektiven Befinden.

Es war ein Standardprogramm an Fragen mit folgenden Einzelheiten zu beantworten, um etwaige Nebenwirkungen zu erfassen:

- | | |
|---------------------------|-------------------|
| 1. körperliche Mattigkeit | 6. Erbrechen |
| 2. Schläfrigkeit | 7. Schweißneigung |
| 3. Benommenheit | 8. Schwindel |
| 4. Kopfschmerzen | 9. Nervosität |
| 5. Übelkeit | 10. Sehstörungen |

Außerdem wurden folgende Elementar-Befunde erhoben:

- | | |
|-----------------------------|---------------------|
| 1. Blutdruck | 6. Seiltänzerengang |
| 2. Puls | 7. Blindgang |
| 3. Blässe | 8. Romberg-Versuch |
| 4. Finger-Nasen-Versuch | 9. Tremor |
| 5. Diadochokinese der Hände | |

In der Zeit vom 12.12.1969 bis 26.1.1970 stellten sich dieselben Versuchspersonen zu einem einfachen Blindversuch zur Verfügung. Dabei wurde unter den gleichen Versuchsbedingungen wie vorher abgeleitet und anstelle der DOXEPIN-Injektion ein PLACEBO per os gegeben. Es wurde erklärt, daß es sich ebenfalls um ein Schlafmittel handle. Ausgewertet wurden die EEG-Kurven in 40 sec Epochen.

Die Schlaftiefen wurden nach LOOMIS (Stadienbezeichnung A, B, C, D, E) und KUGLER (Unterteilung der Stadien in 0, 1, 2) bestimmt.

Das Wachstadium wurde mit A_0 und die Stadien der abnehmenden Aufmerksamkeitsspannung oder "reduzierten Vigilanz" bzw. der Ermüdung mit den Charakteristika der α -Wellen-Diffusion und Amplitudenzunahme mit A_1 , der folgenden Amplitudenabnahme und Verringerung der α -Wellen mit A_2 bezeichnet. Bei vorübergehender Abflachung der Kurve mit dem Ersatz des α -Rhythmus durch niedrigere β -Wellen (B_0), bei Zunahme kleiner β - und γ -Wellen (B_1) und schließlich deren Häufung und Amplitudensteigerung (B_2) waren die Kennzeichen der Einschlafphase erreicht. Führende Merkmale des leichten Schlafes waren auftauchende hohe β - und β -Wellen mit 30% der Zeit (C_0), hohe β -Wellen mit 50% der Zeit (C_1) und fast konstante, langsame β -Wellen (C_2). Das Stadium D, das Verhalten bei mittlerem Schlaf, war gekennzeichnet durch das Auftreten von Serien und Strecken unregelmäßiger γ -Wellen. Auch hier erfolgte die Unterteilung entsprechend der Prozentzeit der γ -Wellen: D_0 mit 30%, D_1 mit 50% und D_2 mit 80% der Zeit.

Von jeder der vier Versuchspersonen lag jeweils eine 10 Minuten dauernde Ableitung im ruhigen Entspannungszustand und eine 55 Minuten lange Ableitung nach Gabe von DOXEPIN bzw. PLACEBO vor.

Die Auswertung erfolgte visuell. Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt. Auch bei den anderen Meßgrößen erfolgte wie beim EEG eine Auswertung in 40 sec Epochen. Die Häufigkeit der raschen Augenbewegungen (RAB) und der langsamen Augenbewegungen (LAB) wurde in Indexwerten ausgedrückt, die der Prozentzeit entsprechen (10 = 100%, 5 = 50%, 0 = 0%). Ähnlich erfolgte die Schätzung der Myokloni.

Die Pulsfrequenz wurde als Zahl der QRS-Komplexe, die Atemfrequenz als Zahl der registrierten Atemzüge pro Minute gezählt.

Nach dem Auswerten der einzelnen Kurven erfolgte die Berechnung der Mittel-

werte beider Gruppen. Dabei wurden von allen aufeinanderfolgenden 40 sec Epochen der vier Kurven einer Gruppe die Mittelwerte der in Zahlen ausgedrückten Werte berechnet und in eine Verlaufsdarstellung gezeichnet.

III. MATERIAL

Erfaßt wurden 4992 Ableitungen des Jahrgangs 1972.

Unter Berücksichtigung der Ferien und Feiertage ergaben sich ca. 20 Ableitungen pro Tag.

Die Ableitungen erfolgten bei männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 15 bis 78 Jahren.

Bei 1076 Ableitungen ergab die Untersuchung des Materials eine Änderung der Vigilanz.

Das meteorologische Material entstammte dem monatlichen Witterungsbericht des Wetteramtes München für das Jahr 1972.

Für die langfristige Kontrolle stellten sich 4 gesunde Versuchspersonen zur Verfügung. Es handelte sich um Studenten im Alter zwischen 24 und 26 Jahren.

Lfd.Nr.	Alter	Geschlecht	Name	Gewicht
Vp 1	24 a	m	We.Ru.	75 kg
2	24 a	m	Kr.Ec.	81 kg
3	26 a	m	v.Rö.Wo.	80 kg
4	25 a	m	Kl.He.	73 kg

Tab. 1: Alter, Geschlecht, Name und Gewicht der Testpersonen

Zum Auslösen der EEG-Muster des Schlafes wurde eine Ampulle DOXEPIN (2 ml APONAL^R der Firma BOEHRINGER Mannheim) injiziert. Eine Ampulle enthielt 25 mg KS 1589 als Wirksubstanz.

IV. RESULTATE

Die Prüfung des Ableitungskalenders zeigte eine Zu- und Abnahme der Vigilanzstadien, die offensichtlich jahreszeitlich bedingt ist. Der Mittelwert für den prozentualen Anteil der gesamten Vigilanzschwankungen betrug 21,6%. Im Winter und Herbst lag der prozentuale Anteil deutlich höher als im Frühjahr und im Sommer.

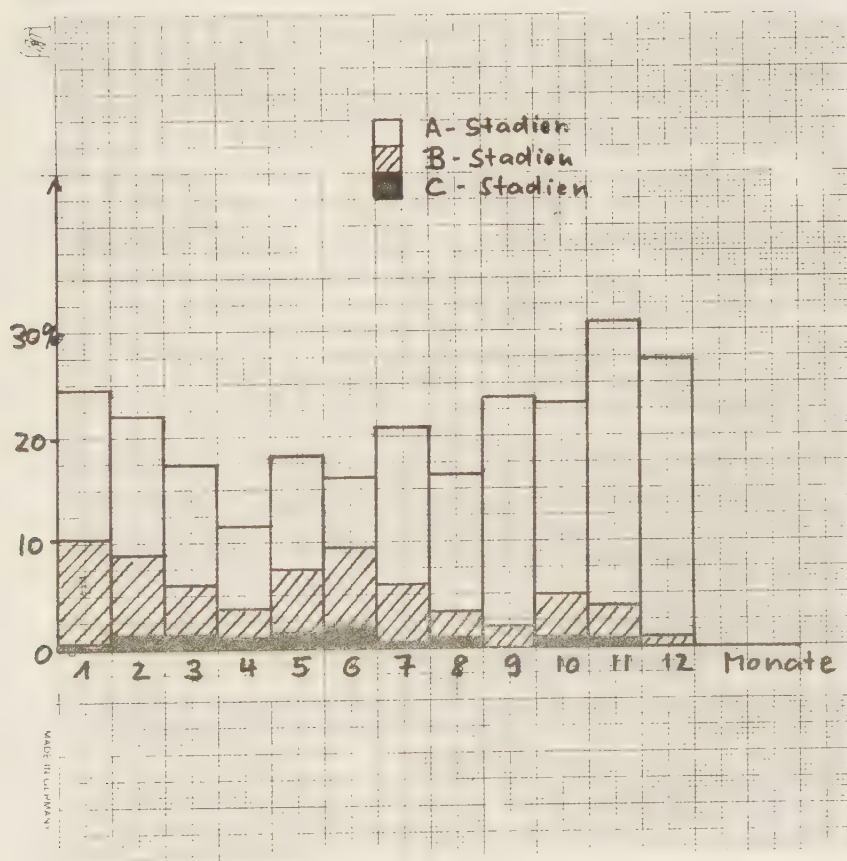


Abb. 2

Anteil der Vigilanzstadien am monatlichen Kollektiv in %

Abbildung 2 zeigt einen kontinuierlichen Abfall der EEG-Ableitungen mit Vigilanzschwankungen von Januar bis April, und zwar von 24,5% auf 11,5%. Von August bis Dezember steigt der Anteil der Vigilanzänderung von 16,3% im August auf ein Maximum im November von 30,9% an. Im Mai und Juni lagen die Werte etwas unter dem Jahresmittel, während im Juli mit 20,9% der Mittelwert fast erreicht wurde.

Abbildung 3 zeigt die bestimmte jahreszeitliche Verteilung der verschiedenen Stadien A, B und C. A-Stadien wurden im Durchschnitt bei 15,4% der EEG-Befunde registriert, von Januar abnehmend bis Juni. In den Monaten September bis Dezember lagen die A-Stadien deutlich über dem Mittelwert mit einem Maximum von 27,2% im November.

Auffällig war die Verteilung der B-Stadien als Zeichen des Einschlafens. Im Jahresmittel ergaben sich 4,9% EEG-Ableitungen mit B-Stadien. Sie nahmen zusammen mit den Ermüdungsstadien von Januar bis Mai ab, zeigten aber im Juni, bei gleichzeitigem Abfall der A-Stadien, einen Gipfel von 7,5%. Von August bis Dezember fielen die B-Stadien zugunsten der A-Stadien ab.

Die mittleren und tiefen Schlafstadien C und D lagen im Jahresdurchschnitt unter 1% (Gipfel im Juni 2%). Deshalb wurden sie in der graphischen Darstellung zusammengefaßt.

Bei dem Vergleich des medizinischen Materials mit den Klimatabellen zeigte es sich, daß das Auftreten von Vigilanzschwankungen keine kontinuierliche Beziehung zur Änderung des Luftdrucks, der relativen Luftfeuchtigkeit und zu Temperaturschwankungen hat.

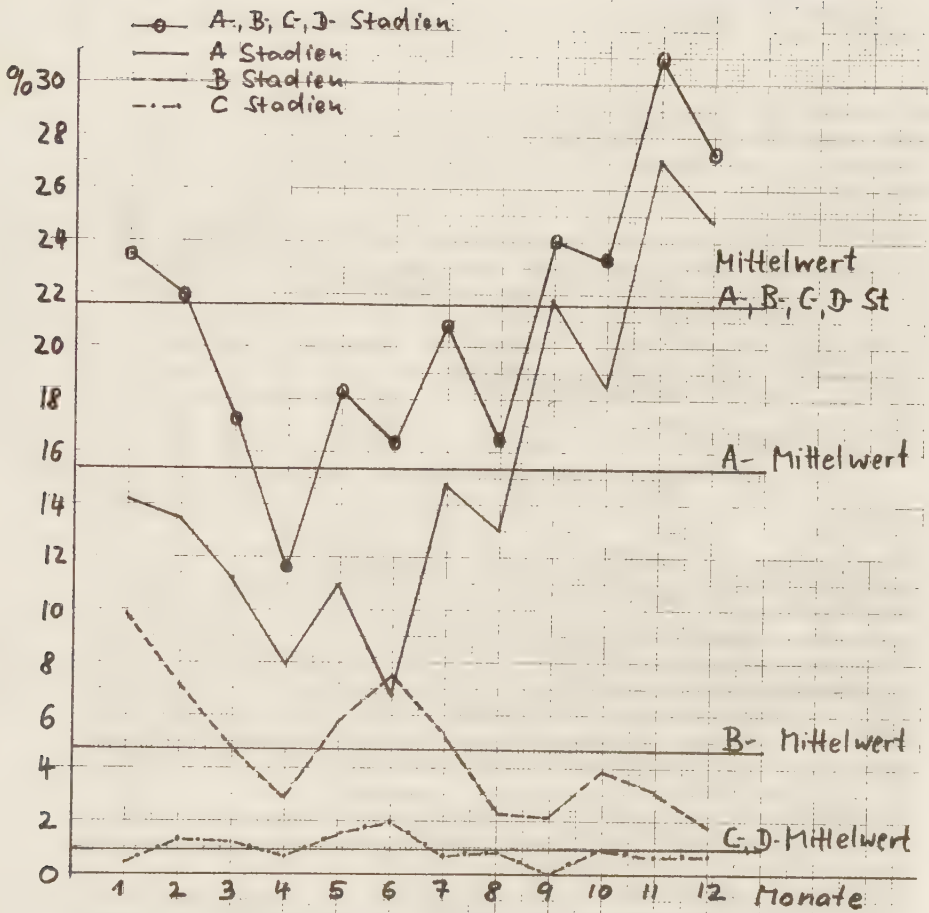


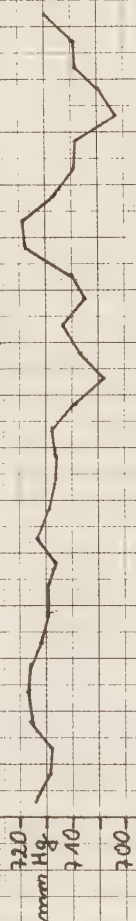
Abb. 3

Anteil der Vigilanzstadien einschl. der
Mittelwerte am monatl. Kollektiv in %

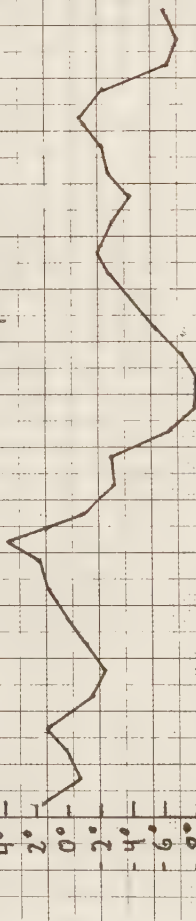
Januar 1972

5.	10.	15.	20.	25.	30.
----	-----	-----	-----	-----	-----

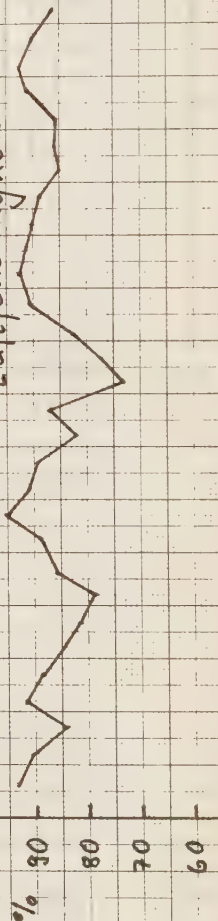
Luftdruck

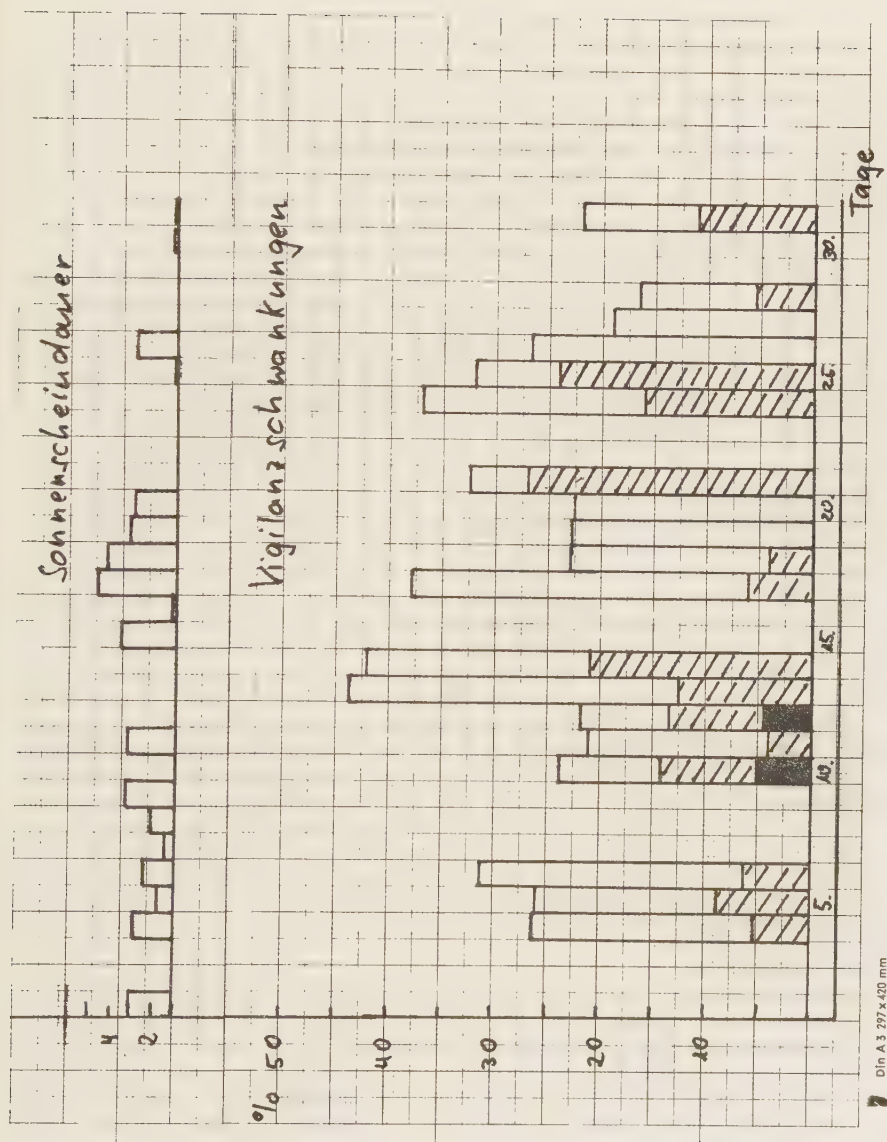


Temperatur



Luftfeuchtigkeit



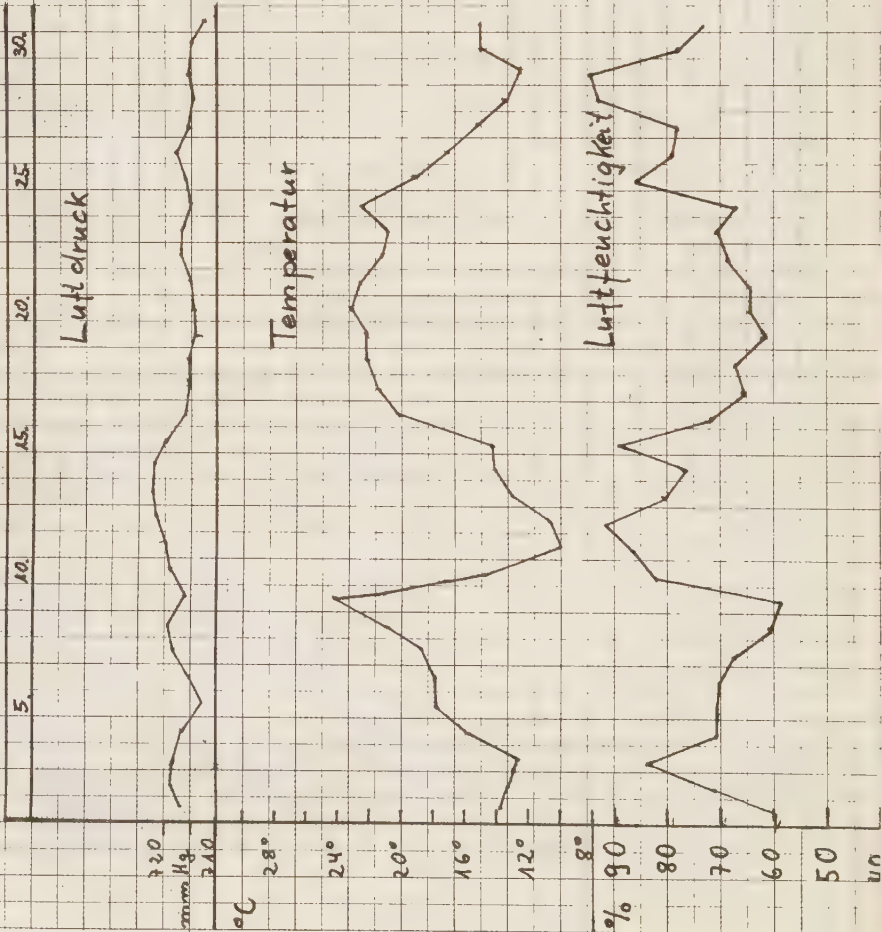


Din A3 297 x 420 mm

Abb. 4

Mittelwerte der Klimatabelle und Vigilanz-
schwankungen im Januar 1972

Juli 1972



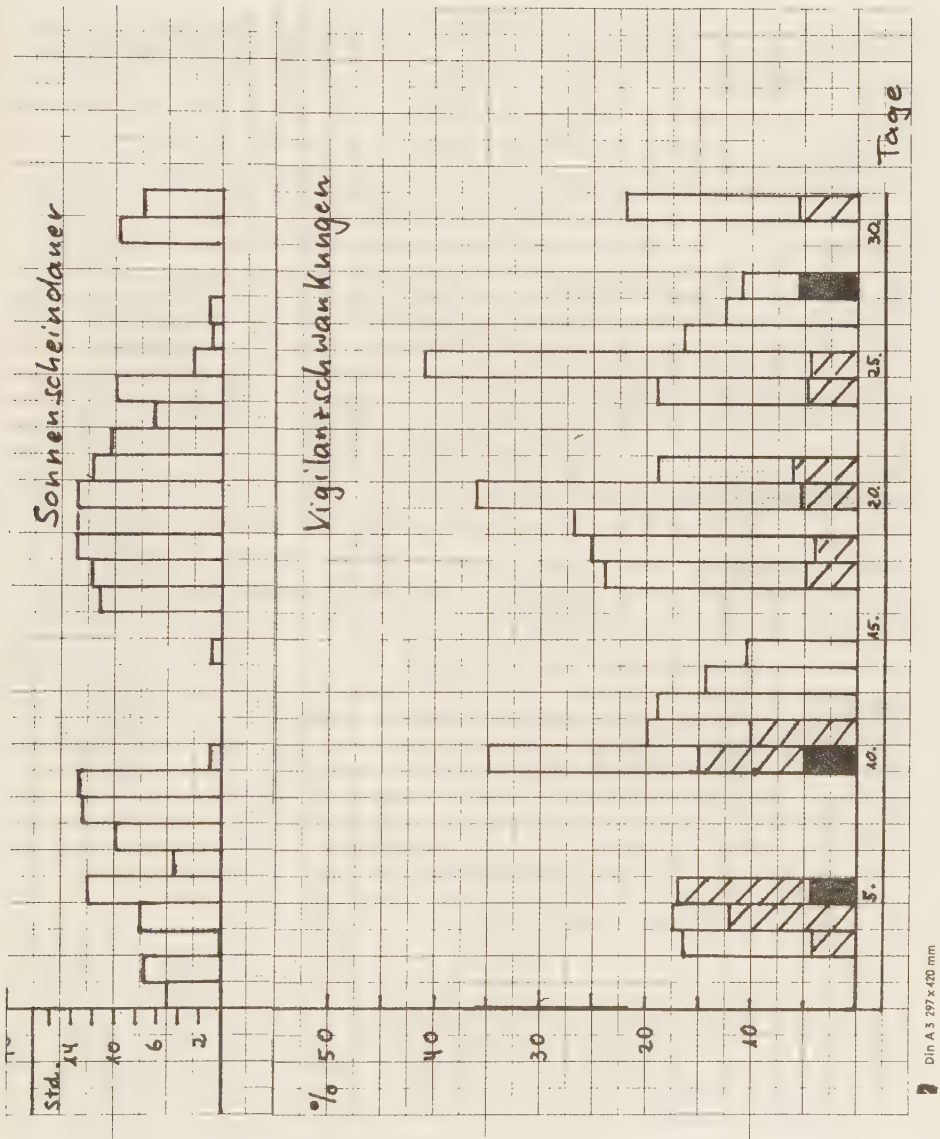


Abb. 5

Mittelwerte der Klimatabelle und Vigilanz-
schwankungen im Juli 1972

Als Beispiel für den Vergleich der Klimatabellen mit den täglichen Vigilanzschwankungen seien Januar und Juli angeführt (Abb. 4 und Abb. 5).

Die erste Januarhälfte war bei hohem Luftdruck, mäßiger Luftfeuchtigkeit eher etwas zu warm. Bis zum 12.1. wurden zwischen 20 und 30% Vigilanzschwankungen registriert. Am 13. und 14.1. fiel die Temperatur unter den Gefrierpunkt ab, worauf über 40% der Patienten mit Vigilanzschwankungen reagierten. Zwischen dem 15. und 20.1. herrschte eine Kälteperiode mit relativ geringer Luftfeuchtigkeit und wechselndem Luftdruck bei langer Sonnenscheindauer. Die Vigilanzstadien betrugen zwischen 37 und 23%. Bei Wechsel der Temperatur am 21.1., Luftdruckanstieg, jedoch gleichbleibender Feuchtigkeit, herrschten innerhalb der Vigilanz von 33% die B-Stadien mit 27% vor. Vom 24. bis 28.1. fielen die Vigilanzschwankungen bei kaltem und feuchtem Wetter insgesamt ab.

Der Juli 1972 (Abb. 5) wies bei etwa normalen Temperaturverhältnissen zu wenig Sonnenschein auf. Der Monatsbeginn (bis 5.7.) war kühl und regnerisch. Es wurden in dieser Zeit bis zu 25% der gesamten Vigilanzschwankungen festgestellt. Außerdem traten an diesen Tagen besonders gehäuft B-Stadien auf. Vom 10.7. bis 15.7. herrschte wiederum kühles und regnerisches Wetter vor. Es zeigte sich eine abfallende Tendenz der Vigilanzschwankungen. In der zweiten Monatshälfte wurden bei vorherrschendem Hochdruckeinfluß Vigilanzschwankungen bis zu 35% erreicht.

Die Beurteilung der Vigilanz- und Schlafstadien erfolgte durch die Zuordnung bestimmter EEG-Muster.

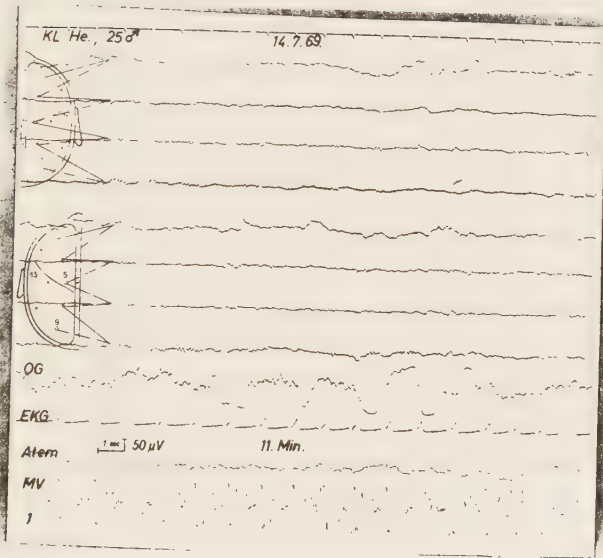


Abb. 6 Übergang von Wachheit zu reduzierter Vigilanz
(Ableitung in der 11. Minute nach DOXEPIN-Gabe)

Im linken Bildteil normale, spindelartige Alphas (Stad. A_0).
Später Übergang in flachere, langsamere 7/sec, von 20 Mikrovolt.
Im Okulogramm Bulbusartefakte (Stad. A_2).

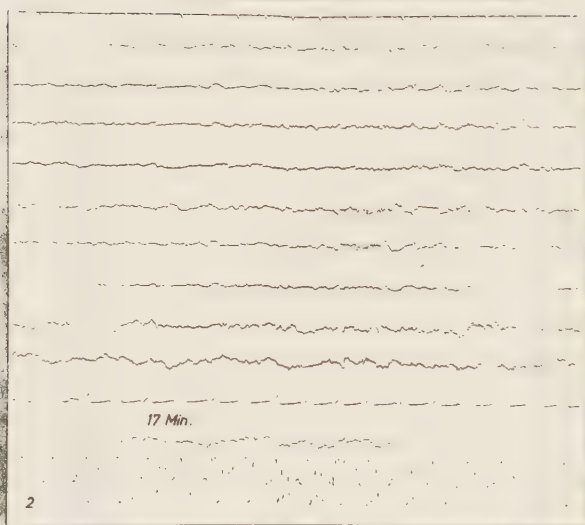


Abb. 7 Eintritt von Schläfrigkeit
(Ableitung in der 17. Minute nach DOXEPIN-Gabe)

Diffuse, langsame Tätigkeit von 4-7/sec, 20-30 Mikrovolt und sodann höhere 4-5/sec von 30-40 Mikrovolt, rhythmische Vertexwellen und regelmäßige, kleine Sigmaspindeln.

Im Okulogramm keine Bulbusartefakte (Stad. B).

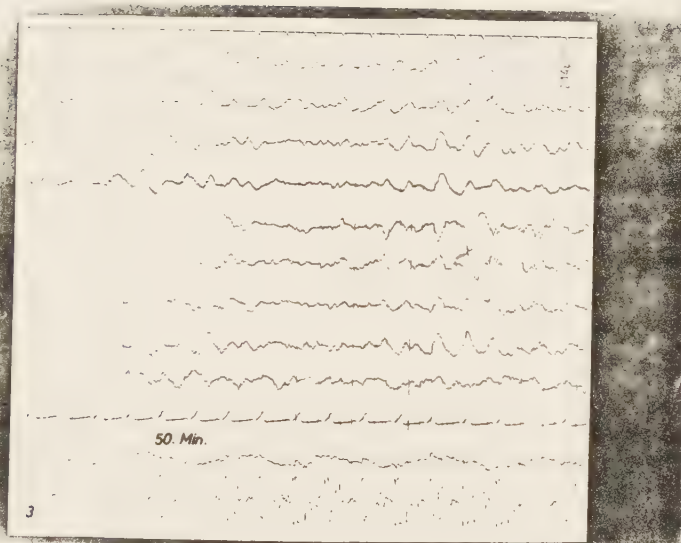


Abb. 8

Mittlere Schlafstadien

(Ableitung in der 50. Minute nach DOXEPIN-Gabe)

Lange, bilaterale Serien von 1-2/sec Deltawellen mit Amplituden von 100-250 Mikrovolt. In Intervallen flachere 3-5-/sec, 30 Mikrovolt. Nur gering überlagernde raschere Tätigkeit (Stad. D).

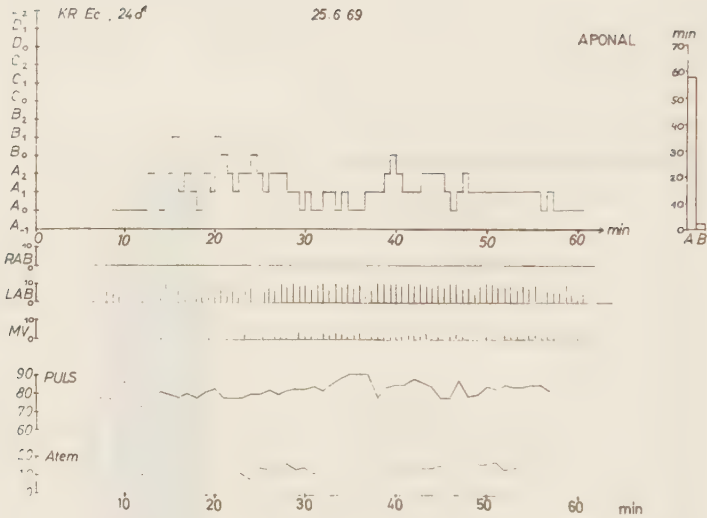


Abb. 9

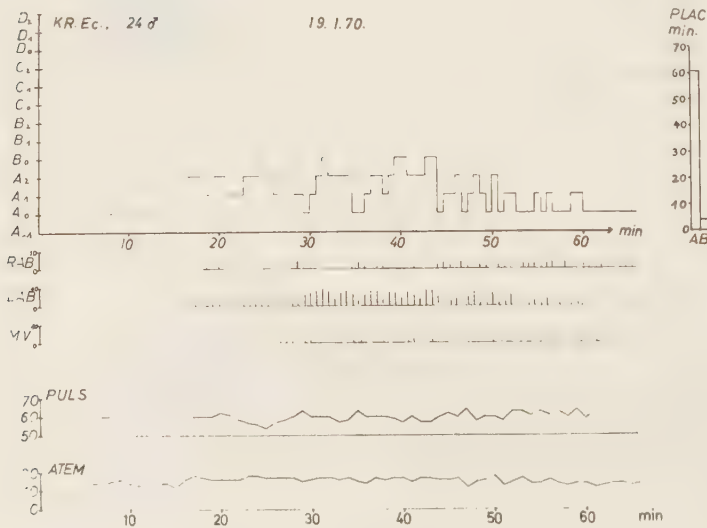


Abb. 10

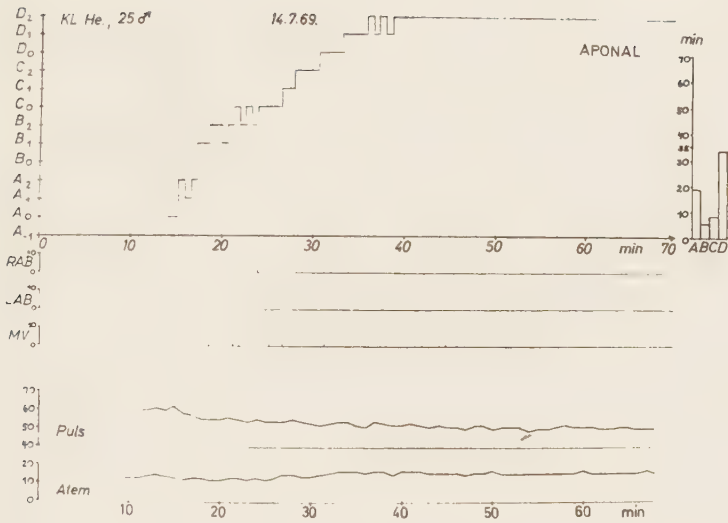


Abb. 11

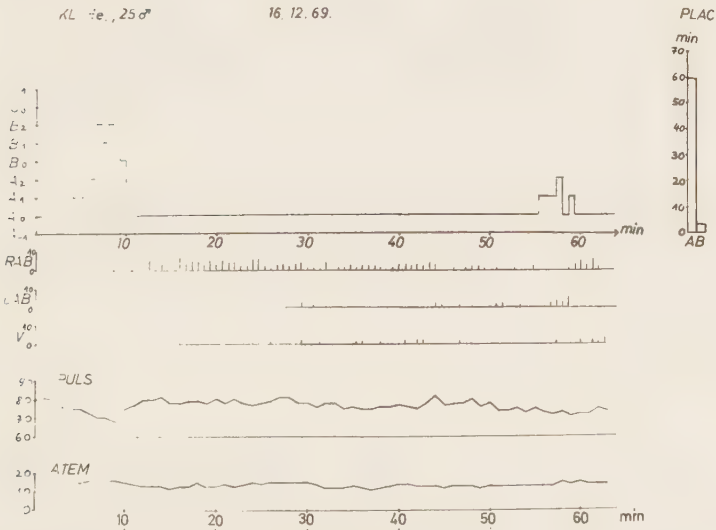


Abb. 12

Abb. 9 bis Abb. 12 Graphische Darstellung der Einzelversuche bei
2 gesunden Versuchspersonen
(Ableitung 10 Min. vor und 55 Min. nach
DOXEPIN-Injektion bzw. PLACEBO-Gabe)

Schlafstiefenkurve, Okulogramm und Mikrovibration in 40 sec-Intervallen,
Puls und Atemfrequenz in Minuten-Intervallen ausgewertet.

Ordinate: Schlafstiefe im EEG, RAB = rasche Augenbewegungen, LAB = lang-
same Augenbewegungen, MV = Massenbewegungen und Myokloni, Puls und
Atemfrequenz.

Daneben: Dauer der A-, B-, C- und D-Stadien in Blockform.

Bestimmung von Vigilanz und Schlaf im langfristigen Vergleich

Bei zwei Versuchspersonen zeigten sich nach DOXEPIN relativ lang anhaltende mittlere Schlafstadien.

Vp. 1: 5 Minuten nach DOXEPIN-Injektion Übergang in flüchtige Schlafstadien, sodann rascher Übergang in wechselnde B- und C-Stadien bis zum Ende der Ableitung.

Vp 4 (Abb. 6-8 und Abb. 11): In den ersten 7 Minuten keine wesentlichen Änderungen; nach der 8. Minute Übergang in B_1 -Stadien; in der 9. - 12. Minute C- bzw. D-Stadien, die lange gleichförmig beibehalten wurden.

Vp 2 (Abb. 9): Ca. 4 Minuten nach der DOXEPIN-Injektion verlangsamte und flachere Grundtätigkeit, entsprechend A_1 - und A_2 -Stadien, etwa 2 - 4 Minuten später flüchtige B-Stadien, anschließend Übergang in wechselnde B - A_2 -Stadien.

Vp 3: Dieser Proband behielt sein normales Wachstadium bei. Allerdings ließen hier die zeitlichen Schwankungen der Bulbusbewegungen ein vorübergehendes Nachlassen der Aufmerksamkeit annehmen.

In den Ableitungen mit PLACEBO wurde bei 2 Versuchspersonen (Vp 1 und Vp 2) lang anhaltende Schlaftiefen aufgezeichnet. Vp 2 zeigte von der 2. bis 60. Minute einen ständigen Wechsel zwischen Ermüdungs- und Einschlafstadien, während Vp 4 in den ersten 10 Minuten, also vor Gabe von PLACEBO, B_2 -Stadien erreichte und danach den Wachzustand, bis auf ein A_2 in der 58. Minute, beibehielt.

Bei 3 Versuchspersonen bestand die Bereitschaft zum Schlaf bereits vor Gabe des PLACEBO. Vp 1 und Vp 4 (Abb. 12) erreichten ca. 7 Minuten nach Ableitungsbeginn B_2 -Stadien, während Vp 2 (Abb. 10) nach 2 Minuten einen Übergang zu Ermüdungsstadien A_1 - A_2 zeigte.

Bei keiner Versuchsperson kam es im EEG zur Aktivierung von rascher Tätigkeit oder von Anomalien.

Okulogramm

Zur Erkenntnis weiterer Unterschiede wurden die Augenbewegungen registriert, die im Schlaf eine besondere Beziehung zu Traumstadien haben. Bei der quantitativen Erfassung der Bulbusbewegungen wurde hierbei zwischen raschen Augenbewegungen (RAB) unterschieden, die sich als steile, kurzfristige Deviationen

im Okulogramm darstellten, und langsamen, 2-6 Sekunden dauernden Pendelbewegungen (LAB).

Rasche Augenbewegungen häuften sich während des Wachstadiums und nahmen im Laufe der Ermüdung ab. In Einschlafstadien wurden nur noch ganz vereinzelt rasche Augenbewegungen registriert.

Langsame Augenbewegungen konnten während der Stadien A und B beobachtet werden. Am häufigsten traten sie als Kriterien des Einschlafens, also der B-Stadien auf. In C- und D-Stadien kamen sie nur noch sehr selten vor.

Dieser Befund ergab sich sowohl während der Ableitungen mit DOXEPIN, als auch nach Gabe von PLACEBO. Bei 2 Versuchspersonen traten im Wachzustand, einmal nach DOXEPIN-Injektion, einmal nach PLACEBO, die langsamen Augenbewegungen gegenüber den raschen Augenbewegungen in den Vordergrund.

Mechanogramm

Aus dem erhaltenen Mechanogramm ließ sich entnehmen, daß die Massenbewegungen vorwiegend im Wachzustand auftraten und mit zunehmender Schlaf-tiefe an Größe und Zahl abnahmen. Dies galt, bis auf geringe Unterschiede, für die Ableitungen mit PLACEBO sowie mit DOXEPIN. Vereinzelt wurden, besonders nach DOXEPIN-Injektion, auch in B- und C-Stadien Mikrovibrationen registriert. Im Wachzustand traten bei 2 Personen in den Ableitungen mit PLACEBO eine geringere Anzahl von Massenbewegungen auf, als in vergleichbaren wachen Phasen mit DOXEPIN.

Puls

Das EKG ließ keine nennenswerten qualitativen Veränderungen erkennen. In allen Versuchen nahm mit der Schlafvertiefung die Pulsfrequenz geringfügig ab. Die Pulskurven sanken im Mittel nach einer Anfangsfrequenz von 73/min auf ein Minimum von 67/min während der maximalen Schlaftiefen. Die Ausgangslage der Herzfrequenz unterschied sich bei 3 Personen deutlich von der Ableitung mit DOXEPIN gegenüber der mit PLACEBO. In 2 Fällen lag die Herzfrequenz mit 8/min bzw. 17/min vor PLACEBO niedriger als vor DOXEPIN. Bei einem Probanden blieb die Ausgangslage gleich, während ein anderer vor PLACEBO-Gabe eine Frequenz hatte, die um 15/min höher lag als vor der Ableitung mit DOXEPIN. Diese Herzfrequenzdifferenzen deckten sich mit den unterschiedlichen Schlaftiefen und ließen daher eine verschiedene Bereitschaft zum Schlaf erkennen.

Atmung

Die Registrierung der Atemfrequenz ließ ebenfalls keine besonderen Veränderungen erkennen. Die Atemfrequenz zeigte vor DOXEPIN bzw. PLACEBO keine deutlichen Unterschiede. Mit Zunahme der Schlaftiefe ließ sich bei fast allen Versuchen eine geringfügige Erhöhung der Atemfrequenz feststellen. Einige Ableitungen ließen erkennen, daß ein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen Atemfrequenzerhöhung, Pulsfrequenzerniedrigung und Zunahme der Schlaftiefe bestand. Die Atemfrequenz stieg im Mittel nach einer Anfangsfrequenz von 15/min auf ein Maximum von 19/min während der größten Schlafstiefen.

Blutdruck

Die Blutdrucküberwachungen ergaben geringe Amplitudenerniedrigungen von Beginn bis Ende der Ableitung. Während der 10 Minuten dauernden Ableitung vor Gabe des Mittels konnte keine Änderung festgestellt werden.

Subjektives Befinden

Nebenwirkungen wie Schwindel, Brechreiz, Pupillenerweiterung, Tremor und Schweißneigung verursachten DOXEPIN und PLACEBO in der Regel nicht. Nur ein Proband reagierte während der Vorbereitungen zu der Ableitung mit PLACEBO zunächst mit Brechreiz und dann Erbrechen. Er gab den Geruch des Kollodiums, das zum Kleben der Elektroden benutzt wurde und die Wärme des Trockenföhns als Gründe dafür an. Eine Versuchsperson gab unmittelbar nach der Ableitung mit DOXEPIN leichtes Schwindelgefühl mit entsprechender Gangstörung an, welches aber nicht lange anhielt.

Alle Probanden dagegen hatten nach der Ableitung mit DOXEPIN ein Gefühl der Müdigkeit, das von "stark" bis "leicht" angegeben wurde. Nach den Ableitungen mit PLACEBO waren die Angaben nicht so eindeutig. Vielmehr gaben die Probanden an, bereits in den 10 Minuten vor der Gabe von PLACEBO müde gewesen zu sein.

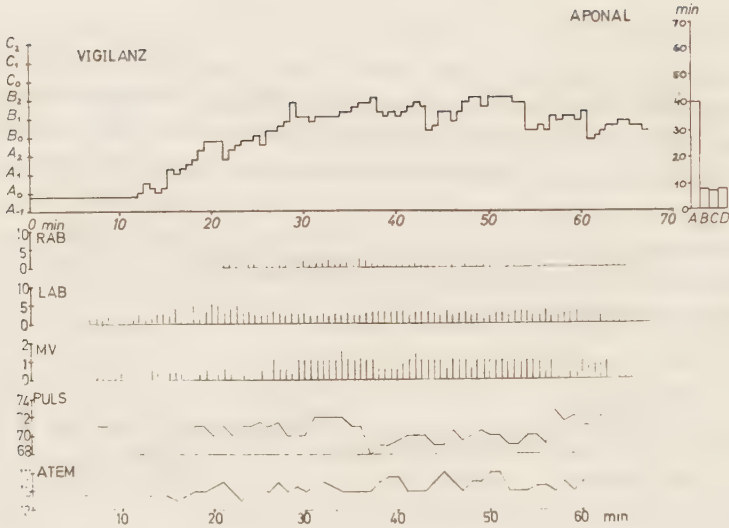


Abb. 13

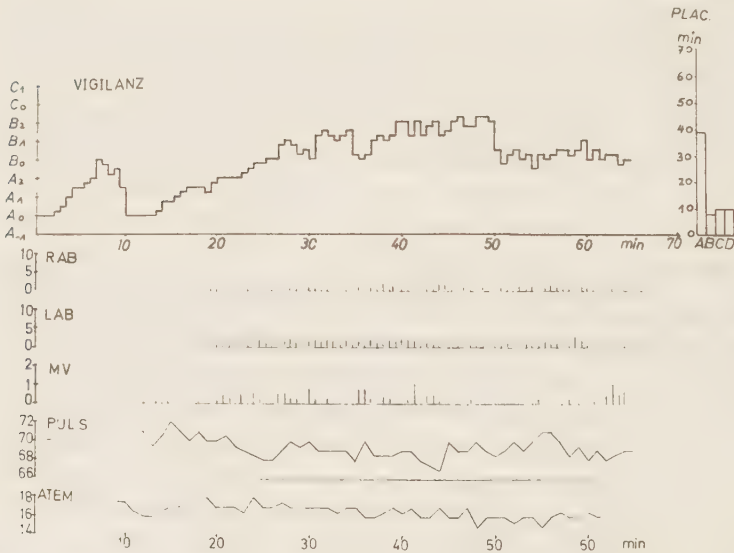


Abb. 14

Abb. 13 und Abb. 14: Darstellung der Resultate in Mittelwertskurven aus den Versuchen an 4 Personen (Ableitung 10 Min. vor und 55 Min. nach DOXEPIN bzw. PLACEBO)

Daneben: durchschnittliche Dauer der A-, B-, C- und D-Stadien in Blockform

Mittelwerte

Die beiden Mittelwertskurven nach Gabe von DOXEPIN bzw. PLACEBO zeigten einen sehr ähnlichen Verlauf. Beide Kurven stiegen zwischen der 10. und 30. Minute langsam an und erreichten nach der 40. Minute ihr Maximum bei B_2 . Nach PLACEBO zeigte die Kurve einen raschen Abfall nach B_0 in der 50. Minute, während die Kurve nach DOXEPIN-Injektion einige Minuten später auf das Stadium B_1 abfiel.

Deutlich war dagegen der Unterschied der beiden Kurven in der 10 Minuten dauernden Ableitung vor Verabreichung der Mittel.

Während die Kurve vor DOXEPIN-Injektion einen Spannungszustand entsprechend dem Wachstadium A_0 zeigte, erreichte sie vor Gabe von PLACEBO bereits ein Einschlafstadium von B_0 .

Die Vergleichende Säulendarstellung der Gesamtmittelwerte (siehe Abb. 14a und 14b) zeigte, daß sowohl die mittlere Schläfrigkeitsneigung als auch die langsamen Augenbewegungen (als Ausdruck von Ermüdungs- und Einschlafstadien) in den 10 Minuten vor Gabe von PLACEBO überwogen. Dagegen traten vor DOXEPIN rasche Augenbewegungen häufiger auf. Die Pulsfrequenz war bereits im Ausgangsverhalten vor PLACEBO langsamer, während die Atemfrequenz erhöht war.

Massenbewegungen und Myokloni lagen an Zahl und Intensität während der gesamten Ableitung mit DOXEPIN höher als vor PLACEBO.

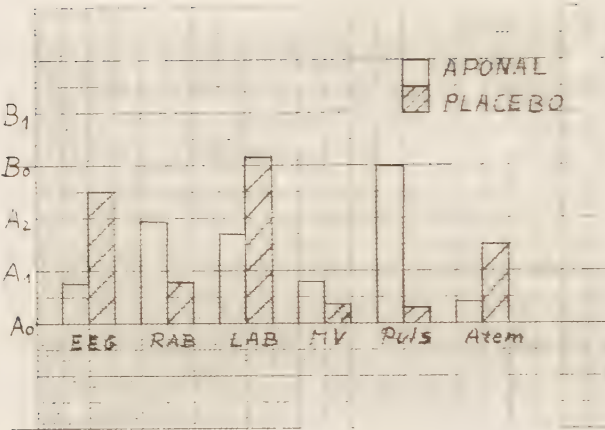


Abb. 14a

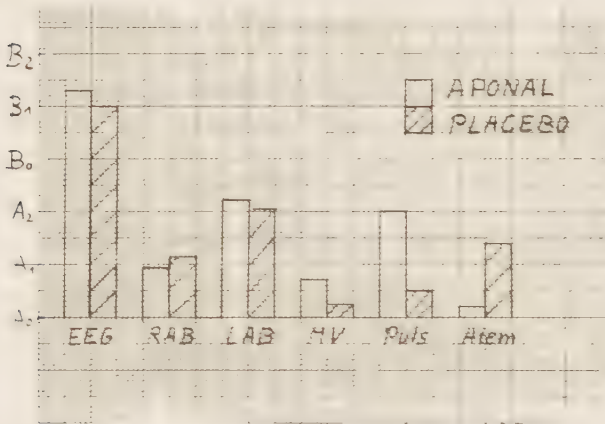


Abb. 14 b

Abb. 14

Vergleichende Säulendarstellung der Gesamtmittelwerte
 a) während der 10 Min. vor Gabe von DOXEPIN bzw. PLACEBO
 b) während der 55 Min. nach Gabe von DOXEPIN bzw. PLACEBO

V. DISKUSSION

Bei der Untersuchung von fast 5000 EEG-Ableitungen zeigte sich eine auffällige Häufung von Vigilanzschwankungen in den Winter- und Herbstmonaten, sowie eine Abnahme vor allem im Frühjahr.

Dieses Ergebnis deckte sich mit Untersuchungen von U.J. JOVANOVIĆ, der Schlaf-EEGs zu verschiedenen Jahreszeiten ableitete. Dabei fand er im Frühjahr und Sommer ein deutlich früheres Aufwachen der Probanden. Er sah die Erklärung in der Zunahme äußerer Reize im Frühjahr und Sommer, wie z.B. das Pfeifkonzert der Vögel, das im Sommer bereits um 4.00 Uhr einsetzt.

Das Absinken der Vigilanzschwankungen in den Frühjahrsmonaten April und Mai geht möglicherweise mit einer gesteigerten "Antriebsentfaltung" der Patienten einher, die durch den früheren Sonnenaufgang bedingt sein könnte. In den Sommermonaten Juni, Juli hatten sich die Patienten an die äußeren Reizeinwirkungen bereits gewöhnt, was sich in einem Ansteigen der Vigilanzschwankungen im Sommer ausdrückte.

Der Vergleich zwischen Vigilanzschwankungen und Wetterphasen brachte keine eindeutigen Ergebnisse. Da am Wochenende und an Feiertagen nur wenig oder gar keine Ableitungen geschrieben wurden, standen täglichen Witterungsberichten häufig keine Ableitungen gegenüber.

Es ist nach Untersuchungen von Mitzscherling und Falck bekannt, daß in der Zeit von Juni bis August bei alten und chronisch Kranken gehäuft Todesfälle auftreten. Das soll eine Folge der erschwerten Thermoregulation des Körpers bei hoher Lufttemperatur, verbunden mit hoher Luftfeuchtigkeit sein. Ebenso könnte diese ungünstige Wetterwirkung eine Verschiebung des Ausgangsverhaltens bewirken, so daß bei Patienten in diesen Monaten selbst bei kurzen Ableitungszeiten gehäuft Einschlafstadien registriert werden.

Es muß deshalb bei derartigen Vergleichen auf die Konstanz der atmosphärischen und umweltabhängigen Bedingungen geachtet werden, deren unterschiedliche Effekte stärker sein können als die eines Sedativums.

Die Untersuchungen bei den gesunden Versuchspersonen haben gezeigt, daß der Aussagewert von elektroencephalographischen Vigilanzbestimmungen in einem größeren zeitlichen Abstand an derselben Person von mehreren, nicht meßbaren Faktoren abhängt.

Der Vergleich der Kurven von vier Versuchspersonen vom Sommer 1969 nach

Injektion von DOXEPIN zeigte, daß DOXEPIN offenbar einen sedierenden Effekt hat. Dieser äußerte sich in einer mittleren Schlafkurve mit langem Anhalten der Schlafstadien, ohne vorzeitige Rückkehr zum Ausgangsverhalten. Erfahrungsgemäß schien diese Schlafkurve, im Vergleich zu früheren PLACEBO-Untersuchungen, über dem Placeboeffekt zu liegen.

Nach den weiteren Vergleichen schien diese Aussage aber zweifelhaft, da sich die Mittelwertskurve nach Gabe von DOXEPIN nicht wesentlich von der nach PLACEBO vom Winter 1969/70 unterschied. Der unterschiedliche Verlauf der Kurve vor Gabe des Mittels ließ aber eine Bereitschaft zum Schlaf schon vor Gabe von PLACEBO erkennen.

Es muß erwogen werden, daß sich die einzelnen Personen durch ihr Ausgangsverhalten unterschieden, indem sie ihre Lebensgewohnheiten zwischen den Ableitungen geändert hatten. So standen zwei Versuchspersonen 4 bis 5 Monate nach der ersten Ableitung in Prüfungsvorbereitungen und gaben während der Ableitung mit PLACEBO ein erhebliches Schlafdefizit an. Das ruhige Liegen wurde als angenehm empfunden und im EEG wurden bei beiden Personen bereits 10 Minuten vor Gabe des PLACEBO Zeichen des Einschlafens registriert. Bei einem Probanden kam es während der Vorbereitungen zur Ableitung mit PLACEBO, unabhängig vom Mittel, zu Übelkeit und Erbrechen, was sich im EEG nach Gabe des PLACEBO in lang anhaltenden mittleren Schlafstadien als Ausdruck eines Erschöpfungsschlafes erfassen ließ. Ähnlich schlafbegünstigende Faktoren wurden von keiner Versuchsperson vor Ableitung mit DOXEPIN angegeben.

Die Gewöhnung an die Versuchsbedingungen spielte eine große Rolle, denn bei der zweiten Untersuchung waren die Probanden bereits mit der Situation der Umgebung vertraut und damit in einer besseren Entspannungslage. Bei der Ableitung mit PLACEBO kam dies bereits im Ausgangsverhalten zum Ausdruck: Einerseits durch eine geringere Pulsfrequenz und eine geringere Anzahl von Massenbewegungen. Die Abnahme der Pulsfrequenzen in unseren Untersuchungen im Mittel von 73/min auf 67/min während des Schlafes decken sich mit anderen Untersuchungsergebnissen. Die Angabe über die mittlere Abnahme der Pulsfrequenz während des Schlafes variieren von Autor zu Autor zwischen 1-2 bis zu einem Dutzend Schlägen pro Minute.

Erstaunlich dagegen ist der Anstieg der Atemzüge von einer mittleren Anfangsfrequenz von 15/min auf ein Maximum von 19/min, da mit Zunahme der Entspannung nach anderen Untersuchungen Sauerstoffverbrauch und somit Stoff-

wechselrate abnehmen. Es könnte sich in unseren Untersuchungen um eine Verschiebung der Atemmittellage handeln. Im Wachzustand an Zahl geringe aber tiefe Atemzüge werden in zunehmenden Schlafstadien durch zahlreichere oberflächliche Atemzüge abgelöst. Nach Untersuchungen von Wallace traten im übrigen die größten Veränderungen des Sauerstoffverbrauchs erst nach 6-7 Stunden Schlaf auf.

Die erzwungene Körperhaltung, insbesondere die Nackenrolle, führte bei allen Personen während der ersten Untersuchung zu mehr oder weniger starken Spannungszuständen. So mußte bei der ersten Ableitung bei drei Personen der Versuch mehrmals unterbrochen werden, um den Probanden eine Lageveränderung zu ermöglichen. Deshalb wurde bei der zweiten Untersuchung besonderer Wert auf bequeme Lagerung der Probanden gelegt und in drei Fällen die Nackenrolle durch ein Kissen ersetzt bzw. weggelassen. So wurde durchweg die zweite Ableitung als angenehmer empfunden. Um elektroencephalographische Untersuchungen, bei denen Sedativa verabreicht werden, besser vergleichen zu können, müßte man diesen Gewöhnungseffekt ausschließen. Das wäre möglich, indem man ein EEG unter Versuchsbedingungen ohne Gabe eines Mittels registriert, wenn die Versuchsperson mit einer EEG-Ableitung noch nicht vertraut ist.

Weiterhin muß bei dem Vergleich ein Suggestiveffekt in Betracht gezogen werden, da den Probanden gesagt wurde, daß es sich bei der Einnahme von PLACEBO um ein sedierendes Medikament handle. Dagegen bestand ängstliche Erwartung mit gespannter Aufmerksamkeit vor den Injektionen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Um einen Zusammenhang zwischen EEG-Ableitungen und jahreszeitlichen Einflüssen festzustellen, wurden 4992 EEG-Ableitungen eines Jahrgangs auf Vigilanzschwankungen hin durchgesehen.
2. Bei 21,6% der Ableitungen traten Vigilanzschwankungen auf. Die jahreszeitliche Verteilung zeigte vermehrtes Auftreten im Herbst und im Winter, vermindertes in Frühjahr und Sommer. Im Juni wurde ein Minimum der Ermüdungsstadien (A) und ein Maximum der Einschlafstadien (B) registriert.
3. Ein regelmäßiger Zusammenhang zwischen Vigilanz und Wetterphasen konnte nicht erbracht werden.
4. Bei vier Versuchspersonen wurden vergleichende Untersuchungen in Sommermonaten und Wintermonaten durchgeführt. Dabei wurden in den Abendstunden 10 Minuten lang EEG, EKG, Mikrovibrationen, Atemfrequenz und Okulogramm registriert. Danach wurde DOXEPIN injiziert und die Registrierung 60 Minuten lang fortgesetzt. 4-5 Monate später wurde unter gleichen Bedingungen der Versuch wiederholt, wobei PLACEBO per os gegeben wurde.
5. Ein deutlicher Unterschied bestand im Ausgangsverhalten der Versuchspersonen in den 10 Minuten vor Gabe der Mittel. In den Ableitungen der Sommermonate, vor DOXEPIN, zeigte sich bei allen Versuchspersonen gespannte Aufmerksamkeit, während sich bei den zweiten Ableitungen im Winter vor Placebo Schläfrigkeitsstadien registrieren ließen. Dementsprechend waren Pulsfrequenz, Anzahl der Massenbewegungen und rasche Augenbewegungen bei 2 Personen erniedrigt.
6. Mit Zunahme der Schlaftiefe nahmen die raschen Augenbewegungen und die Pulsfrequenz ab, wogegen bei fast allen Versuchen die Atemfrequenz geringfügig zunahm. Bei der Blutdrucküberwachung konnten keine Änderungen festgestellt werden. Nebenwirkungen wie Schwindel, Brechreiz, Pupillenerweiterung, Tremor und Schweißneigung verursachten DOXEPIN und PLACEBO nicht.
7. Der Aussagewert von vergleichenden Vigilanzbestimmungen kann durch folgende Ursachen beeinträchtigt werden: Gewöhnung an die Versuchssituation, geänderte Lebensbedingungen mit verändertem vegetativem Ausgangsverhalten (Schlafentzug), Suggestiveffekte und jahreszeitlich sowie damit verknüpft umweltsabhängige Bedingungen.

LITERATUR

BERGENER, M.

Klinische Prüfung antidepressiv wirksamer Substanzen
im Doppelblindversuch
Arzneim.-Forsch. (1968, Heft 2. S. 245)

BERGENER, M. u. BEHREND, K.

Zur klinischen Prüfung von Doxepin
Arzneim.-Forsch. 16, 1617 (1966)

BRAASCH, Fr.

Zwei Verlaufsformen der Schlaftiefenkurve analog
zwei Verlaufsformen verschiedener "Antriebsentfaltung"
Natur des Schlafes - Internationales Symposium
Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1973

CORDOVA CLAVIER, L.

Primeras Experiencias con Doxepin Parenteral
Archivos Venezolanos de Psiquiatria y Neurologia 32
123 - 131 (1969)

FALCK, J. u. MITZSCHERLING, D.

Über den Zusammenhang von Todeseintritt und akuten
Krankheitsereignissen bei alten und chronisch Kranken
mit Wetter und Jahreszeit
Zeitschrift für Gerontologie 1971, Band 4, Heft 1, S. 32

HABEL, L.

Erfahrungen mit "MF-10" Injektion
Eigener Bericht vom 4.2.1969
Hannover, Alte Celler Heerstr. 58

JOVANOVIĆ, Uros J.

Normal Sleep in Man
Hippokrates Verlag Stuttgart 1971

KUGLER, J.

Elektroencephalographie in Klinik und Praxis
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage (1966)

NEUGEBAUER, R.

Der Effekt von Dibenzthiopin verglichen mit
Benzodiazepin und Placebo - eine elektroencephalogra-
phisch-klinische Untersuchung
Inaugural-Dissertation 1971

POELDINGER, W. u. a.

Therapeutische Erfahrungen mit einem Dibenzoxepin-
Derivat bei depressiven Zustandsbildern
Arzneim.-Forsch. 5 653 (1966)

PRIOR, P.F. u. DEACON, P.A.

Spontaneous Sleep in Healthy Subjects in Long-Term
Serial Electroencephalographic Recordings
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 196, 27; S. 422 - 424

RIBBENTROP, A. u. SCHAUMANN, W.

Pharmakologische Untersuchungen mit Doxepin, einem
Antidepressivum mit zentraler anticholinerg und se-
dierender Wirkung
Arzneim.-Forsch. 15 863 - 868 (1965)
Editio Cantor, Aulendorf/Württ.

SCHAUMANN, W. u. RIBBENTROP, A.

Interferenz der zentralen anticholinergen Wirkung
bei der tierexperimentellen Prüfung potentieller Anti-
depressiva.
Arzneim.-Forsch. 16 645 - 649 (1966)

STREITBERGER, A.

Der schlafmachende Effekt von Harnstoffderivaten.
Ein Vergleich elektroencephalographischer, klinischer
und subjektiver Befunde.
Inaugural-Dissertation 1968

WALLACE, R.K.

Die physiologischen Wirkungen der transzendentalen
Meditation. Hinweise für einen vierten Bewußtseinszustand.
Inaugural-Dissertation
Los Angeles 1970

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Johann Kugler für die Überlassung und Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas, sowie allen im EEG-Laboratorium, die bei der Durchführung der Versuche hilfreich waren.

LEBENS LAUF

Am 14.3.44 wurde ich als dritter Sohn des Arztes Dr.med. Walter Spier und seiner Frau Ursula, geb. Senff, in Traben-Trarbach/Mosel geboren.

Seit 1950 besuchte ich die Volksschule und ab 1954 das Gymnasium in Traben-Trarbach. 1960 wechselte ich auf das Gymnasium in Wilhelmsdorf/Württemberg, wo ich 1964 das Abitur bestand.

Dann folgten 12 Monate Wehrdienst bei der Bundesmarine.

Im SS 1965 begann ich das Studium, zunächst Naturwissenschaften, dann Medizin, an der Universität München. Am 22.12.71 bestand ich dort die ärztliche Prüfung.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich 4 Monate auf der II. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Harlaching, 6 Monate auf der chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses in Traben-Trarbach und 4 Monate im Kinderkrankenhaus Harlaching.

